

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO 2016/2017

Resseção versus Vigilância de Quistos Pancreáticos

Marta Dalila Neves Martins

Orientador: Professor Doutor Fernando Manuel de Castro Poças

Assistente Hospitalar Graduado de Gastreenterologia do Centro Hospitalar do Porto / Professor Agregado da Universidade do Porto em Ciências Médicas / Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Co-orientador: Doutor Paulo Sérgio Durão Salgueiro

Assistente Hospitalar de Gastroenterologia

RESUMO

INTRODUÇÃO: apesar da sua baixa incidência na população geral, o cancro pancreático é uma das principais causas de morte relacionada com cancro.⁽¹⁾ Por outro lado, os quistos pancreáticos são cada vez mais detetados incidentalmente e, alguns deles, podem progredir para cancro pancreático.

OBJETIVOS: O presente estudo teve como objetivo avaliar a acuidade dos *consensus/guidelines* existentes até ao momento acerca dos critérios de resseção destes quistos pancreáticos.

MÉTODOS: foi realizado uma análise retrospectiva de 70 doentes submetidos a cirurgia de resseção no Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) entre 1993 e 2016.

RESULTADOS: 66,1% dos doentes analisados era do sexo feminino e 45,9% pertencia à faixa etária entre o 60 e 75 anos. 42,4% não apresentava sintomatologia à apresentação, mas dos que apresentavam, 32,2% tinha dor abdominal. A pancreatectomia distal foi a cirurgia de resseção realizada mais frequentemente (44,1%). O tempo decorrido entre a realização do primeiro exame e a cirurgia variou desde menos de 1 mês até 103 meses de seguimento. O cistadenoma seroso e a neoplasia mucinosa papilar intraductal com displasia grave/carcinoma *in situ*/adenocarcinoma foram os diagnósticos histológicos mais frequentes (30,5%). Em relação à classificação segundo os 3 *consensus/guidelines* existentes até ao momento, a maioria dos doentes era Sendai positivo, Fukuoka “características preocupantes” e AGA positivo.

CONCLUSÃO: o nosso estudo corroborou as informações existentes na literatura científica, no que respeita ao sexo e idade. Foi também possível comprovar que a maioria dos quistos são diagnosticados incidentalmente e que a cirurgia mais frequente foi a pancreatectomia distal. Os *consensus/guidelines* permitem uma tomada de decisões individual quanto à vigilância ou resseção dos quistos nos casos mais difíceis. Por fim, relacionando os diferentes *consensus/guidelines* e o diagnóstico histológico não se obteve uma conclusão estatisticamente significativa, muito provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra estudada.

PALAVRAS-CHAVE: quistos pancreáticos, critérios de resseção, *consensus/guidelines*

ABSTRACT

BACKGROUND: despite its low incidence in the general population, pancreatic cancer is one of the leading causes of cancer related death. ⁽¹⁾ On the other hand, pancreatic cysts are increasingly detected incidentally and some of them can progress to pancreatic cancer.

OBJECTIVES: the aim of this study was to evaluate the acuity of the *consensus / guidelines* to date regarding the criteria for resection of these pancreatic cysts.

METHODS: a retrospective analysis of 70 patients who underwent resection surgery in Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) between 1993- 2016 was performed.

RESULTS: 66,1% of the patients analyzed were female and 45,9% belonged to the age group between 60 and 75 years. 42,4% presented no symptomatology at presentation, but when the symptoms were present, 32,2% had abdominal pain. Distal pancreatectomy was the most frequently performed resection surgery (44,1%). The time elapsed between the first examination and surgery ranged from less than 1 month to 103 months of follow-up. Serous cystadenoma and intraductal papillary mucinous neoplasia with severe dysplasia / *in situ* carcinoma / adenocarcinoma were the most frequent histological diagnoses (30,5%). Regarding classification according to the 3 *consensus / guidelines* existent at time, most patients was Sendai positive, Fukuoka "worrisome characteristics" and AGA positive.

CONCLUSION: our study confirmed the information present in the scientific literature regarding gender and age. It was also possible to prove that most cysts are diagnosed incidentally and that the most frequent surgery is distal pancreatectomy. *Consensus / guidelines* allow individual decision-making on cystic surveillance or resection in the most difficult cases. Finally, the relationship between the different *consensus / guidelines* and the histological diagnosis did not allow a statistically significant conclusion to be drawn.

KEY-WORDS: pancreatic cysts, resection criteria, *consensus/guidelines*

INTRODUÇÃO

O carcinoma pancreático (CP), apesar da sua baixa incidência, é uma das principais causas de morte relacionadas com o cancro. Estudos populacionais mostram que a sobrevivência dos doentes com CP depende em grande medida do estadio da doença e, consequentemente, da ressecabilidade da lesão. Contudo, infelizmente, grande parte dos doentes apresenta lesões irresssecáveis ao diagnóstico.⁽¹⁾ Deste modo, é de extrema importância detetar o cancro pancreático em fase precoce, ou mesmo as suas lesões precursoras, antes que ocorra progressão da doença.⁽²⁾

É atualmente do conhecimento da comunidade médica, que algumas lesões císticas do pâncreas podem ser precursoras de CP, nomeadamente adenocarcinoma ductal do pâncreas (neoplasia pancreática maligna mais frequente) pelo que a deteção atempada e ressecção dessas lesões podem prevenir ou possibilitar o tratamento precoce da doença maligna.⁽³⁾

As lesões císticas do pâncreas são cada vez mais diagnosticadas incidentalmente por métodos de imagiologia de cortes transversais, sendo definidas como uma neoplasia formadora de cavidade, uni ou multilocular. Apresentam-se como fatores indutores de “stress” no doente e no clínico, uma vez que podem ter várias etiologias, com diferente potencial maligno, por vezes muito difíceis de diferenciar, apesar da crescente diversidade de exames complementares de diagnóstico disponíveis na prática clínica. Assim, estas podem ser classificadas consoante a sua natureza (neoplásica ou não neoplásica) ou de acordo com o seu tecido constituinte (epitelial ou mesenquimal). Estas lesões podem ter carácter benigno (neoplasia cística serosa (SCN)) ou potencial maligno inequívoco como por exemplo a neoplasia cística mucinosa (MCN), neoplasia mucinosa papilar intraductal (IPMN) e neoplasia pseudo-papilar sólida (SPN).⁽³⁾ A tabela I resume os tipos de lesões quísticas pancreáticas encontradas na prática clínica e a tabela II resume as características próprias destas lesões mais frequentemente encontradas. Assim, um dos componentes chave para a abordagem clínica dos quistos pancreáticos é a tentativa de identificar a minoria destes quistos que apresenta um componente invasivo precoce ou displasia de alto grau, e tentar prever quais devem ser ressecados atempadamente.⁽²⁾ Uma vez que a cirurgia pancreática se encontra associada a significativa morbimortalidade, importa identificar com precisão os casos que podem ser mantidos em vigilância clínica/imagiológica.⁽⁴⁾ O diagnóstico através de biópsia é pouco conclusivo numa grande proporção dos doentes, pelo que a imagiologia é fulcral para identificar indícios de malignidade. A imagiologia por tomografia computadorizada (TC) abdominal e/ou ressonância magnética nuclear (RMN) está indicada em todos os doentes com lesões císticas do pâncreas, sendo estas as modalidades de imagiologia preferidas para avaliar a ressecabilidade e a presença de doença metastática. A colangiopancreatografia por ressonância magnética (MRCP) é uma modalidade da RMN que permite, com bastante fiabilidade, a caracterização dos IPMN (de acordo com a sua localização e extensão dentro do sistema de ductos) em IPMN ducto principal, ducto acessório e tipo misto; a identificação de nódulos murais (que representam o sinal mais confiável de malignidade nos IPMNs) e a avaliação de espessamento da parede do quisto. Mais recentemente, a ultrassonografia endoscópica (EUS) apresentou-se como um procedimento diagnóstico que permite, quando executado por gastroenterologistas experientes, caracterizar de forma muito precisa as lesões císticas pancreáticas. Para além disso, a EUS permite ainda a colheita de conteúdo do cisto para posterior análise bioquímica, avaliação citológica e eventualmente pesquisa de mutações genéticas. Apesar de ser um meio completar de diagnóstico invasivo, tem taxas de complicações baixas, mesmo com punção aspirativa por agulha fina (PAAF), quando realizada em centros especializados.⁽³⁾

Para ajudar na prática clínica a identificar quais os casos associados a um verdadeiro potencial maligno e seleccionar apenas esses para ressecção cirúrgica, existem *consensus/guidelines*

que foram sendo atualizados. Destacam-se 3: consenso de Sendai (2006), consenso de Fukuoka (2012) e consenso da American Gastroenterology Association (AGA) de 2015. A ressecção cirúrgica é recomendada para todos os pacientes cirurgicamente capazes com um IPMN de ducto principal (MD-IPMN) e para doentes cirurgicamente capazes com MCN. Para os doentes com IPMN de ducto acessório (BD-IPMN) a recomendação para ressecção varia consoante a *guideline*. O consenso de Sendai sugere ressecção quando um ou mais dos seguintes critérios estão presentes: tamanho do cisto ≥ 30 mm, presença de nódulos murais, citologia positiva, manifestações clínicas e dilatação do ducto pancreático principal ≥ 6 mm.⁽⁵⁾ No consenso de Fukuoka, as características morfológicas e clínicas foram categorizadas em características de alto risco (ressecção recomendada) e características preocupantes (vigilância recomendada).⁽⁶⁾ As guidelines de 2015 são mais conservadoras, recomendando: cirurgia apenas quando duas ou mais características imagiológicas suspeitas estão presentes; prolongamento dos intervalos de vigilância para 2 anos; e término do período de vigilância aos 5 anos.⁽⁴⁾

O objetivo deste estudo é avaliar a acuidade diagnóstica destes três consensos, ou seja, aquele segundo o qual todas as lesões com potencial maligno são ressecadas e que indica a ressecção do menor número possível de lesões sem potencial maligno.

Tabela I: Classificação das lesões císticas pancreáticas da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁽⁸⁾

Serous cystic tumor
Serous cystadenoma
Serous microcystic adenoma
Serous oligocystic adenoma
Serous cystadenocarcinoma
Mucinous cystic neoplasm
Mucinous cystadenoma
Mucinous cystic neoplasm with moderate dysplasia
Mucinous cystadenocarcinoma
Noninvasive
Invasive
Intraductal papillary mucinous neoplasm
Intraductal papillary mucinous adenoma
Intraductal papillary mucinous neoplasm with moderate dysplasia
Intraductal papillary mucinous carcinoma
Noninvasive
Invasive
Solid pseudopapillary neoplasm
Solid pseudopapillary neoplasm
Solid pseudopapillary carcinoma

Tabela II: Características clínicas e demográficas das lesões císticas do pâncreas mais frequentes⁽⁸⁾

	Serous cystic tumor	Mucinous neoplasm	Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasm	Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm	Solid pseudopapillary neoplasm
Age of presentation	Variable, usually 5th to 7th decade	Variable, usually 5th to 7th decade	Variable, usually 5th to 7th decade	Variable, usually 5th to 7th decade	Usually 2nd to 3rd decade
Gender distribution	Females > males	Almost exclusively females	Females = males	Females = males	Females > males
Typical clinical presentation	Incidental or abdominal pain or mass effect	Incidental or abdominal pain or malignancy related	Incidental or pancreatitis or pancreatic insufficiency or malignancy related	Incidental or pancreatitis or malignancy related	Incidental or abdominal pain or mass effect
Typical imaging characteristics	Microcystic/honeycomb appearance Oligocystic appearance less common	Unilocular or septated cyst +/- wall calcifications Solid component, if present, may suggest malignancy	Dilated main pancreatic duct +/- parenchymal atrophy Solid component, if present, may suggest malignancy	Dilated pancreatic duct branch or branches Solid component, if present, may suggest malignancy	Solid and cystic mass +/- calcifications
Typical aspirate characteristic	Thin, often bloody	Viscous	Viscous	Viscous or thin	Bloody
Typical cytology findings	Cuboidal cells that stain positive for glycogen; yield <50%	Columnar cells with variable atypia Stains positive for mucin; yield <50% High yield from solid component for malignancy	Columnar cells with variable atypia Stains positive for mucin; yield <50% High yield from solid component for malignancy	Columnar cells with variable atypia Stains positive for mucin; yield <50% High yield from solid component for malignancy	Characteristic branching papillae with myxoid stroma High yield from solid component
Typical carcinoembryonic antigen (CEA) level	<5 to 20 ng/mL in majority of lesions	>200 ng/mL in approximately 75% of lesions	>200 ng/mL in approximately 75% of lesions	>200 ng/mL in approximately 75% of lesions	Insufficient data
Typical DNA analysis	Allelic loss affecting chromosome 3p and VHL mutation specific	K-ras mutation specific (>90%), not sensitive (<50%) High DNA amount or high-amplitude allelic loss seen in malignancy	K-ras and GNAS mutation specific (>90%), not sensitive (<50%) High DNA amount or high-amplitude allelic loss seen in malignancy	K-ras and GNAS mutation specific (>90%), not sensitive (<50%) High DNA amount or high-amplitude allelic loss seen in malignancy	CTNNB1 mutation specific
Relative malignant potential	Negligible	Moderate	High	Low to moderate	Moderate to high
Treatment	Resect if symptomatic	Resection	Resection and post-resection surveillance	Closely monitor or resect Post-resection surveillance required	Resection

MATERIAIS E MÉTODOS

1. Definição e Classificação

Os pacientes foram classificados como “Sendai positivos” se possuísssem qualquer uma das seguintes características: tamanho do tumor $\geq 30\text{mm}$, presença de sintomas, nódulos murais (ou seja, componente sólido no interior do cisto), espessamento da parede ou dilatação do ducto pancreático principal $\geq 6\text{mm}$. Pacientes que não possuíam estas características foram considerados “Sendai negativos”.⁽⁷⁾

Em relação às guidelines de Fukuoka e colaboradores, existem 3 categorias: 1) “Fukuoka alto risco” se estivessem presentes: icterícia obstrutiva, componente sólido com captação de contraste ou dilatação do ducto pancreático principal $\geq 10\text{mm}$; 2) “Fukuoka características preocupantes” se apresentassem: pancreatite aguda, lesão cística $\geq 30\text{ mm}$, parede do cisto espessada ou realçada, nódulos murais não realçados, mudança abrupta do calibre do ducto pancreático com atrofia pancreática distal ou ducto pancreático principal de 5 -9 mm; 3) pacientes que não apresentavam nenhuma das características acima descritas foram identificados como “Fukuoka negativos”.⁽⁷⁾

Relativamente às últimas *guidelines* (2015), os doentes foram divididos em dois grupos: 1) os que apresentavam duas ou mais características imagiológicas suspeitas (tamanho da lesão $\geq 30\text{ mm}$, dilatação do ducto pancreático e presença de componente sólido); 2) doentes que apresentavam apenas uma, ou mesmo nenhuma destas características.

2. Tipo de estudo

O estudo realizado foi do tipo descritivo e retrospectivo, uma vez que todas as informações ocorreram antes de se iniciar o estudo.

3. Amostra em estudo

A amostra incluiu 59 doentes seguidos no CHUP com lesões císticas pancreáticas, que realizaram cirurgia de ressecção pancreática entre 1993 e 2016 e foram submetidos a técnicas de imagiologia pancreática (Ecografia (Eco), TC, RMN, EUS e colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE)). Os critérios de exclusão incluíram: a ausência de registos imagiológicos no processo clínico e diagnóstico de pseudoquistos. O método de amostragem foi não probabilístico, uma vez que a obtenção da amostra se baseou em critérios de inclusão e exclusão, previamente definidos.

4. Variáveis

Foram analisados os seguintes parâmetros: dados bio demográficos, data de diagnóstico, exames realizados e características imagiológicas da lesão (localização, dimensões, relação com o Wirsung, existência de dilatação do Wirsung, existência de adenopatias e conteúdo), realização de PAAF e características do conteúdo líquido do quisto (amílase, CEA e CA19.9), sintomatologia associada (dor abdominal, pancreatite aguda, início recente de diabetes mellitus, insuficiência pancreática exócrina, perda de peso inexplicável e icterícia), tipo e data da cirurgia efetuada, classificação histológica e critérios de ressecção segundo as *guidelines*.

5. Recolha de dados

Para a recolha dos dados utilizou-se o processo clínico eletrónico, a aplicação informática SClínico/SAM e os processos clínicos em papel dos doentes. O estudo recebeu a aprovação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação (DEFI) e da Comissão de Ética do CHUP.

6. Análise Estatística

Após a recolha dos dados para base de dados em Microsoft Office Excel 2016, versão 1701, procedeu-se à avaliação estatística através do programa Statistical Package for the Social Science (SPSS), versão 24.0, recorrendo a técnicas descritivas para avaliar as características gerais da amostra. O tratamento da informação recolhida teve em atenção as variáveis em estudo, com cruzamento da informação utilizando as tabelas de Croosstabs.

RESULTADOS

Caracterização da Amostra

Foram incluídos 59 doentes, dos quais 39 (66.1%) eram do sexo. Em relação a idade, esta variou dos 26 aos 89 anos, sendo que a faixa entre os 60 e 75 anos foi a que apresentou a maior prevalência de quistos (45,9%) e a média das idades foi de cerca de 61 anos (61.41 anos).

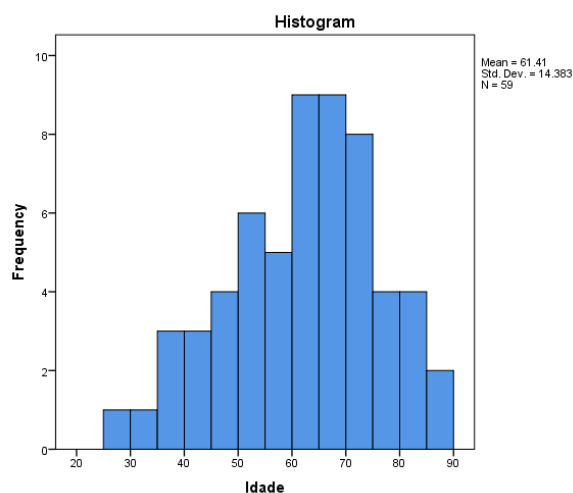


Gráfico 1: Distribuição etária dos doentes estudados (anos)(n=59)

Relativamente à sintomatologia apresentada, o tipo de cirurgia efetuada e o diagnóstico histológico, a distribuição dos doentes é apresentada nas tabelas III, IV e V, respetivamente.

Tabela III: Análise descritiva da sintomatologia à apresentação dos doentes (n=59)

Sintomatologia apresentada à data do diagnóstico	% (n)
Nenhuma	42,4% (25)
Dor abdominal	32,2% (19)
Icterícia	10,2% (6)
Icterícia e dor abdominal	5,1% (3)
Perda Ponderal	3,4% (2)
Pancreatite aguda e dor abdominal	3,4% (2)
Pancreatite aguda	1,7% (1)
Início recente de Diabetes mellitus	1,7% (1)

Tabela IV: Análise descritiva do tipo de cirurgia realizada pelos doentes (n=59)

<i>Tipo de Cirurgia</i>	<i>% (n)</i>
Pancreatectomia Distal	44,1% (26)
Duodenopancreatectomia cefálica	35,6% (21)
Pancreatectomia Total	8,5% (5)
Pancreatectomia Subtotal	6,8% (4)
Enucleação de tumor pancreático	5,1% (3)

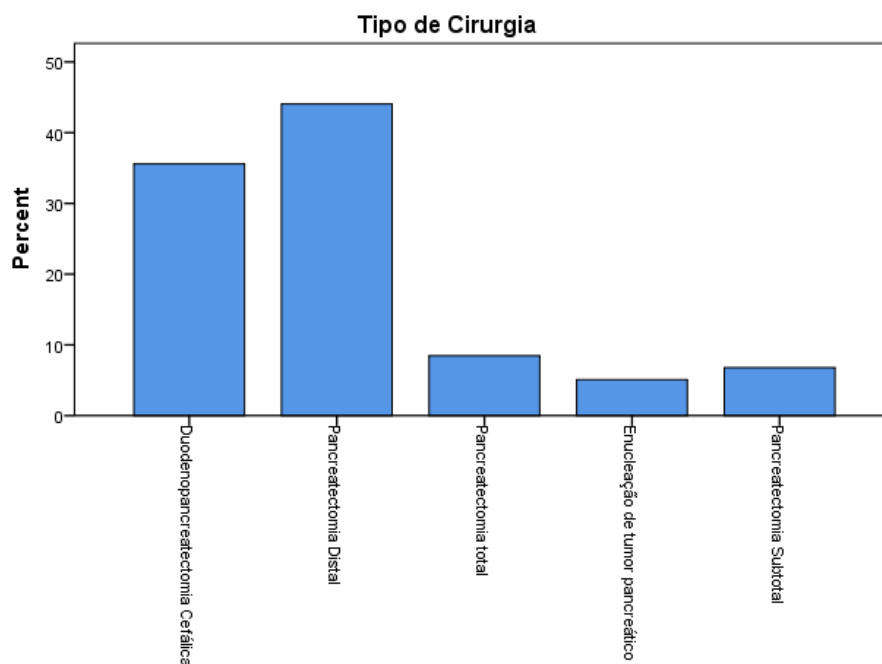


Gráfico 2: Tipo de Cirurgia realizada (n=59)

Tabela V: Análise descritiva do Diagnóstico Histológico (n=59)

<i>Diagnóstico Histológico</i>	<i>% (n)</i>
Cistadenoma seroso	30,5% (18)
IPMN com displasia grave/carcinoma <i>in situ</i> /adenocarcinoma	30,5% (18)
Cistadenoma mucinoso	13,6% (8)
IPMN com displasia moderada	8,5% (5)
Carcinoma de células acinares	6,8% (4)
Tumor neuroendócrino cístico	3,4% (2)
Tumor sólido pseudo-papilar	3,4% (2)
IPMN com displasia leve	1,7% (1)
Carcinoma de células acinares e IPMN	1,7% (1)

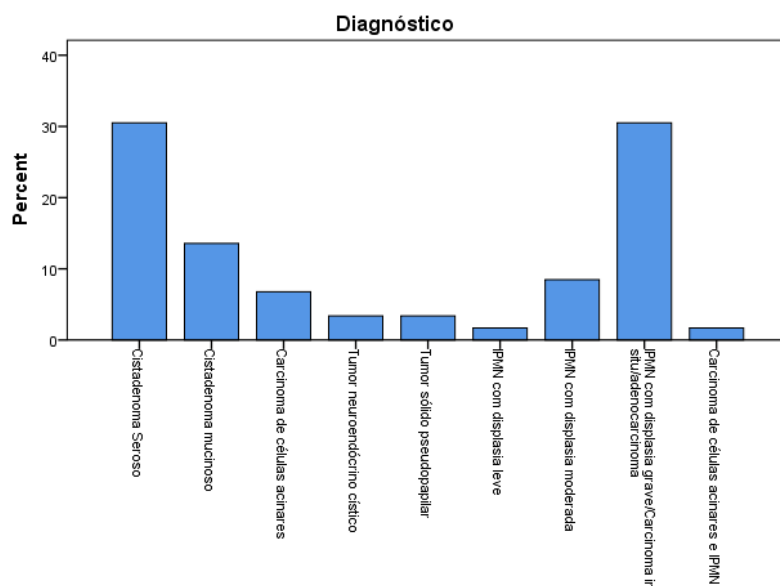


Gráfico 3: Diagnóstico Histológico dos doentes estudados (n=59)

Verifica-se que 42,4% dos doentes não apresentavam qualquer sintomatologia, ou seja, o diagnóstico do quisto ocorreu incidentalmente em exames imagiológicos realizados por motivos não relacionados. Em relação ao diagnóstico histológico a maioria dos doentes dividiam-se entre a categoria SCA e IPMN com displasia grave/ carcinoma *in situ*/ adenocarcinoma, sendo as frequências relativas destes dois diagnósticos iguais (30,5%). Por fim, os tipos de cirurgia realizados com mais frequência foram a pancreatectomia distal (44,1%) e a duodenopancreatectomia cefálica (DPC) (35,6%).

Caracterização morfológica dos Quistos nos Exames Complementares de Diagnóstico

Os doentes foram seguidos em média durante 10 meses (n.º de anos entre a data do diagnóstico e a realização da cirurgia), período durante o qual foram realizados diversos exames complementares de diagnóstico. A frequência relativa e ordem com que foram realizados os 4 primeiros exames bem como os achados imagiológicos são descritos nas tabelas VI e VII.

Tabela VI: Análise descritiva das Características Imagiológicas dos 4 exames realizados

Tipo de Exame	1.ºExame	2.ºExame	3.º Exame	4.ºExame
Eco abdominal	49,2% (n=29)	5,8% (n=3)	15% (n=3)	9,1% (n=1)
TC abdominal	39,0% (n=23)	67,3% (n=35)	20% (n=4)	54,5% (n=6)
RMN	6,8% (n=4)	15,4% (n=8)	40% (n=8)	36,4% (n=4)
EUS	5,1% (n=3)	9,6% (n=5)	20% (n=4)	x
CPRE	x	1,9% (n=1)	5% (n=1)	x

Tabela VII: Análise descritiva das Características Imagiológicas

<u>Características Imagiológicas</u>	% (n)
<u>Localização</u>	
Cabeça	42,1% (24)
Corpo	8,8% (5)
Cauda	28,1% (16)
Transição cabeça-corpo	1,8% (1)
Transição corpo-cauda	17,5% (10)
Totalidade do pâncreas	1,8% (1)
<u>Relação com o Wirsung</u>	
Sem relação	59,2% (29)
Ducto principal	36,7% (18)
Ducto acessório	4,1% (2)
Ducto principal e acessório	x
<u>Adenopatias</u>	
Não	92,5% (29)
Sim	7,5% (4)
<u>Características Preocupantes</u>	
Inconclusivo	82,4% (42)
Componente sólido	11,8% (6)
Atrofia pancreática distal	2,0% (1)
Espessamento das paredes	X
Espessamento das paredes e componente sólido	3,9% (2)

Tendo em conta estes resultados, constatou-se que o 1.º exame realizado foi maioritariamente a Eco abdominal (49,2%), o 2.º exame a TC abdominal (67,3%), o 3.º exame a RMN (40,0%) e o 4.º exame novamente a TC abdominal (54,5%). A localização mais frequente foi a cabeça do pâncreas e, na maioria dos casos, não se verificou relação com o Wirsung, presença de adenopatias ou características consideradas preocupantes.

Relativamente ao tamanho dos quistos e tamanho da dilatação do Wirsung, quando esta ocorreu, constatou-se que o tamanho foi maioritariamente igual ou superior a 30 mm (sendo a média dos tamanhos de 42.51 mm) e a dilatação do ducto de Wirsung inferior a 5 mm. Os resultados são descritos na tabela VIII.

Tabela VIII: Análise descritiva do tamanho do quisto pancreático e do tamanho da dilatação do Wirsung

Características imagiológicas	% (n)
<u>Tamanho do Cisto(mm)</u>	
<30	32,7% (n=16)
>=30	67,3% (n=33)
<u>Tamanho da dilatação do Wirsung (mm)</u>	
<5	88,9% (n=16)
5-9	5,6% (n=1)
>9	5,6% (n=1)

15 doentes tiveram análise citológica (25,6%) e a distribuição das características citológicas pode ser observada no gráfico 4. A maioria das citologias realizadas mostraram-se inconclusivas.

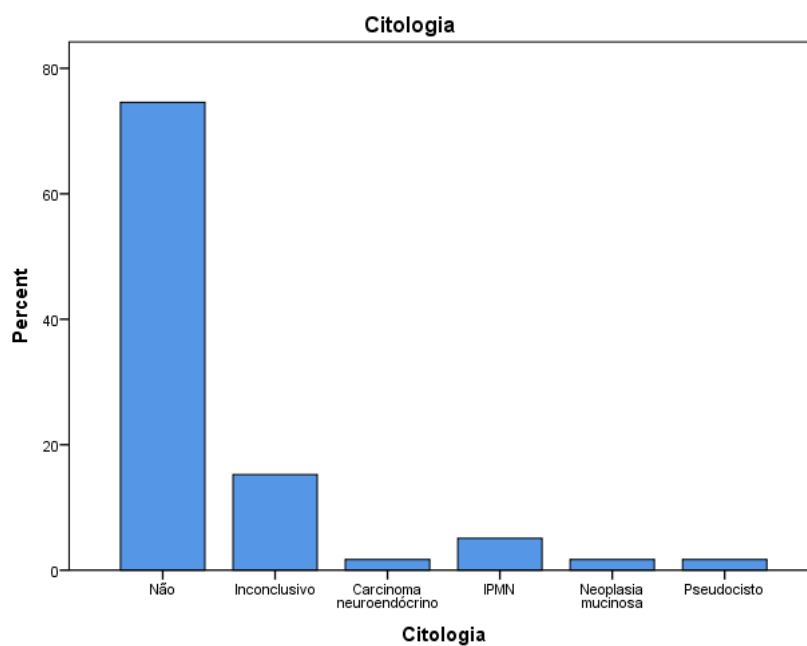


Gráfico 4: Citologia (n=59)

Relação entre as variáveis

Para uma análise facilitada dos dados, os diagnósticos histológicos foram divididos em três grandes grupos: lesões malignas (carcinoma de células acinares, tumor neuroendócrino, IPMN com displasia grave/carcinoma *in situ*/adenocarcinoma), lesões precursoras de malignidade (IPMN com displasia leve, IPMN com displasia moderada, cistadenoma mucinoso (MCA) e SPN) e lesões benignas (SCA). Esta divisão permitiu-nos identificar quais os doentes que, de facto, necessitavam de cirurgia (lesões malignas e lesões precursoras de malignidade) e aqueles com lesões benignas que foram submetidos desnecessariamente a cirurgia de ressecção, a menos que fossem sintomáticos, tendo nesse caso indicação para cirurgia.

Foi avaliado o tempo decorrido entre a realização do primeiro exame de diagnóstico e a realização da cirurgia (tempo de seguimento). Obtivemos valores numa faixa muito alargada, desde doentes que foram operados no mesmo mês em que fizeram o primeiro exame de diagnóstico (23,7%) até doentes com um tempo de acompanhamento de cerca de 103 meses. De seguida relacionou-se o tempo de seguimento dos doentes com a probabilidade de o diagnóstico histológico ser maligno, benigno ou tratar-se de uma lesão precursora. Essa relação é evidenciada no gráfico 6. Os doentes com tempo de seguimento mais longo (igual ou maior que 13 meses) têm um diagnóstico histológico de lesão malignas ou lesões precursoras. Já os doentes com um tempo de seguimento entre 1 e 6 meses têm predominantemente um diagnóstico de lesões benignas.($p=0.010$)

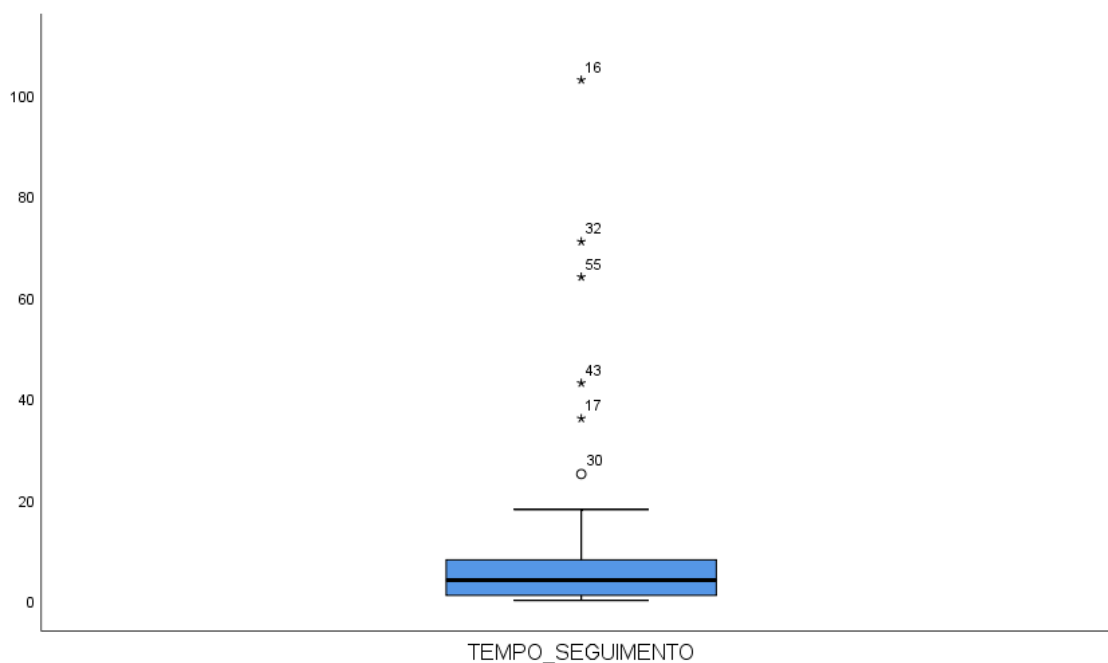


Gráfico 5: Tempo decorrido entre a realização do 1º exame e a cirurgia (meses)($n=59$)

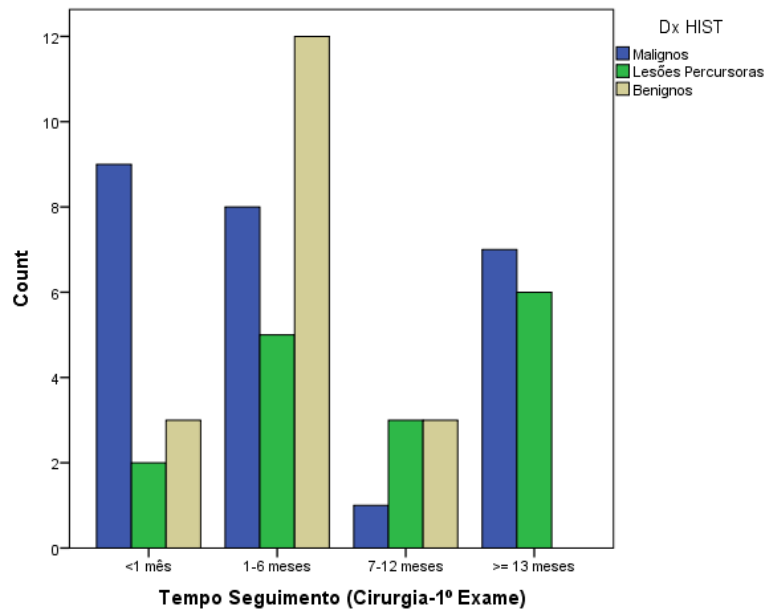


Gráfico 6: Relação entre o tempo decorrido (meses) entre a realização do 1º exame e a cirurgia e o diagnóstico histológico (n=59)

O sexo feminino é o género mais prevalente nas três categorias de diagnóstico histológico. O diagnóstico histológico mais frequente, tanto nas mulheres como nos homens, é o de lesões malignas. ($p=0.367$) Já em relação ao tamanho do cisto, verificou-se que quistos possuem maioritariamente um tamanho maior ou igual a 30mm. Os três tipos de lesões (malignas, precursoras e benignas) têm tendência a ter um tamanho igual ou maior a 30 mm. ($p=0.564$)

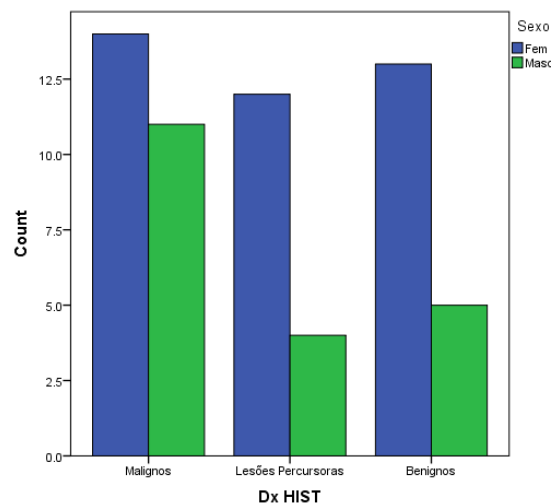


Gráfico 7: Relação entre o sexo do doente e o diagnóstico histológico (n=59)

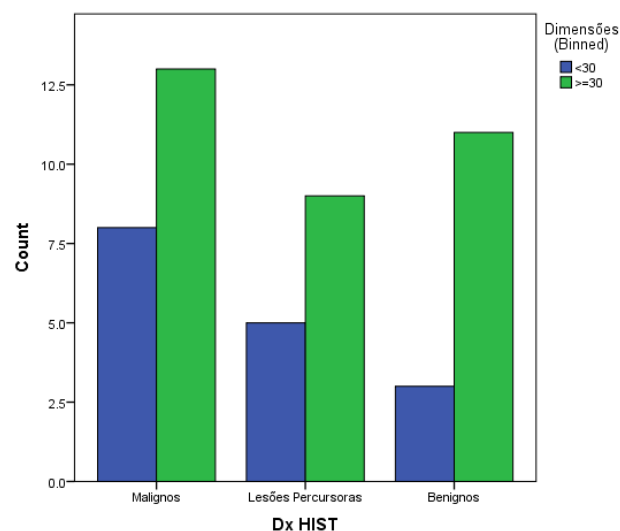


Gráfico 8: Relação entre o tamanho do cisto (mm) e o diagnóstico histológico (n=49)

Apenas 25,9% dos doentes estudados foram submetidos à PAAF (n=15) e 25,6% tiveram análise citológica (n=15). Em relação à análise bioquímica, 70,3% dos doentes tiveram medição dos níveis de CEA (n=41), 72,4% medição dos níveis de CA 19.9 (n=42) e 86,44% dos doentes tiveram medição dos níveis de amílase (n=51).

Como indicado na secção “Materiais e Métodos”, os doentes foram classificados segundo os três *consensus/guidelines* existentes até ao momento.

Verificamos que a maioria dos doentes era “Sendai positivo”, mas uma minoria dos doentes era “Fukuoka de alto risco”. Relativamente às guidelines de 2015 (AGA), a maioria dos doentes era “AGA negativo”. Para além disso, foi possível constatar que:

- a maioria dos doentes classificados como “Sendai positivo” tinham lesões malignas (37,3%) (p=0.319);
- a maioria dos doentes “Fukuoka de alto risco” e “Fukuoka características preocupantes” apresentavam lesões malignas em 6,8% e 25,4%, respetivamente; a maioria dos doentes “Fukuoka negativo” tinham lesões precursoras de malignidade;
- a maioria dos doentes “AGA positivo” apresentavam lesões malignas. (p=0.237)

Tabela IX: Relação entre a distribuição dos doentes relativamente às três guidelines/consensus e o diagnóstico histológico

<i>Consensus/Guidelines</i>	Maligno	Lesões precursoras	Benigno	Total
<u><i>Sendai</i></u>				
Sim	37,3% (n=22)	18,6% (n=11)	23,7% (n=14)	79,6% (n=47)
Não	5,1% (n=3)	8,5% (n=5)	6,8% (n=4)	20,4% (n=12)
<u><i>Fukuoka “alto risco”</i></u>				
Sim	6,8% (n=4)	0% (n=0)	0% (n=0)	6,8% (n=4)
<u><i>Fukuoka “características preocupantes”</i></u>				
Sim	25,4% (n=15)	15,3% (n=9)	18,6% (n=11)	59,3% (n=35)
<u><i>Fukuoka negativo</i></u>				
Sim	10,2% (n=6)	11,9% (n=7)	11,9% (n=7)	33,9% (n=20)
<u><i>AGA</i></u>				
Sim	13,6% (n=8)	3,4% (n=2)	5,1% (n=3)	22,1% (n=13)
Não	28,8% (n=17)	23,7% (n=14)	25,4% (n=15)	78,0% (n=46)

DISCUSSÃO

Neste estudo, os quistos pancreáticos demonstraram ter maior predileção pelo sexo feminino (66,1% vs 33,9%) e verificou-se que a sua incidência aumentava com a idade, tendo uma maior prevalência entre os 60 e os 75 anos, aproximando-se dos estudos realizados a nível internacional.⁽⁶⁾ Relativamente à probabilidade de malignidade tendo em conta o sexo, verificou-se que as lesões benignas eram mais comuns em mulheres, existindo uma diferença grande entre os dois sexos. Pelo contrário, nas lesões malignas essa discrepância não é tão grande.

Segunda a literatura, a maioria das neoplasias císticas pancreáticas (NCPs) são detetadas incidentalmente quando imagiologia abdominal é realizada por outros motivos.⁽⁸⁾ Este dado foi corroborado pelo nosso estudo, em que 42,4% dos doentes se apresentava assintomático ao diagnóstico.

As NCPs são divididas em quatro subtipos, os quais apresentam diferentes potenciais de malignidade: SCNs, MCNs, IPMNs e SPNs. A proporção dos diferentes tipos de NCPs varia entre estudos sendo que os SCNs variam entre 32-39%, os MCNs entre 10-45%, os IPMNs entre 21-33% e os SPNs correspondem a menos de 10% de todos os NCPs.⁽⁹⁾ Os tipos de neoplasia cística mais frequentemente encontrados, foram os SCA e o subgrupo constituído por IPMN com displasia grave/carcinoma *in situ*/adenocarcinoma (30,5%). O segundo subtipo mais frequente foi o MCA (13,6%) seguido pelo IPMN displasia moderada (8,5%), o SPNs (3,4%) e por fim o IPMN com displasia leve (1,7%). Os nossos dados foram concordantes com a literatura descrita.⁽⁹⁾ A distinção entre os quatro tipos mais comuns de quistos é importante, uma vez que acarreta implicações diagnósticas e terapêuticas diferentes.⁽⁹⁾

Tendo em conta que os tumores neuroendócrinos pancreáticos ocasionalmente podem ser lesões císticas, eles também devem ser considerados para o diagnóstico diferencial dos NCPs.⁽⁸⁾ Neste estudo, os tumores neuroendócrinos foram encontrados em 3,4% dos doentes, o que vai ao encontro ao que é descrito na literatura (3,2%).⁽¹⁰⁾

Analisando a distribuição da localização dos quistos pancreáticos, a grande maioria localiza-se na cabeça (42,1%), cauda (28,1%) e transição corpo-cauda (17,5%). Se de seguida analisarmos a distribuição da localização dos quistos tendo em conta o diagnóstico histológico, podemos observar que a maioria dos cistadenomas serosos se localizam na cabeça (14,0%), os cistadenomas mucinosos na cauda (8,8%) e os IPMN com displasia grave/carcinoma *in situ*/adenocarcinoma na cabeça (17,5%). Já os SPNs demonstraram uma igual frequência de localização na cabeça e transição corpo-cauda (1,8%). Esta informação vai de encontro ao que é encontrado na literatura.⁽⁸⁾ Já em relação ao tamanho dos quistos, verificou-se que a maioria destes tinha um tamanho igual ou maior que 30mm (67,3%) e a média das dimensões foi de cerca de 42,51mm. Isto pode ser explicado pelo facto de o nosso estudo utilizar uma série cirúrgica e que por isso, muitas vezes, a indicação cirúrgica é o grande tamanho do quisto (que mesmo quando benigno pode dar sintomas). A dilatação do Wirsung ocorreu num número reduzido de doentes, e destes, a maioria tinha uma dilatação inferior a 5mm (88,9%). Contudo, pelo número reduzido de doentes, não foi possível tirar conclusões utilizando este parâmetro.

Da diversidade de exames de imagem disponíveis para estudo desta patologia, não existe um que seja ideal, pelo que, na prática clínica, são realizados vários exames sequencialmente. Algumas *guidelines* propõem a realização de seguimento imagiológico alternando diferentes meios complementares de diagnóstico, mas com evidência baseada na opinião de *experts*. Por outro lado, a disponibilidade das modalidades de imagem vai influenciar a sua maior ou menor

utilização. Nos doentes da nossa série, o primeiro exame realizado foi maioritariamente a ecografia abdominal (sobretudo através dos cuidados primários de saúde), reservando-se exames mais complexos e dispendiosos para fases posteriores de investigação.

Já em relação ao tempo de seguimento do doente, verificou-se que a maioria dos doentes apresentou um tempo de seguimento inferior a um mês (23,7%) e que o tempo de seguimento máximo foi de 103 meses. Esta grande proporção de doentes com um tempo de seguimento muito curto, pode ser devido a um viés de informação, visto que muitos doentes realizaram o(s) primeiro(s) exame(s) de imagem fora do CHUP daí a impossibilidade de acesso a esta informação. A relação entre o tempo de seguimento e o diagnóstico histológico demonstrou que um tempo de seguimento mais longo estava mais associado a lesões malignas e lesões precursoras ao invés de um tempo de seguimento mais curto associado a lesões benignas. ($p=0.010$) Este resultado pode ser explicado pelo facto destas lesões quísticas serem de progressão lenta. Assim, um seguimento a longo prazo deve ser realizado, uma vez que mudanças nas características imagiológicas das lesões podem alterar a decisão de vigiar para uma abordagem cirúrgica de ressecção.

O objetivo principal deste estudo era analisar a acuidade diagnóstica dos três *consensus/guidelines* existentes até à data, ou seja, avaliar o *consensus/guideline* segundo o qual todas as lesões malignas/com potencial maligno são ressecadas e que recomenda a ressecção do menor número possível de lesões sem potencial maligno. Deste modo, os doentes foram avaliados e classificados como Sendai positivo/negativo, Fukuoka “alto risco”, Fukuoka “características preocupantes”, Fukuoka negativo e AGA positivo/negativo. As características de cada uma destas classificações foram detalhadas na secção “materiais e métodos”. Apesar de estas classificações se aplicarem apenas a IPMN-BD, para determinar quais destes quistos têm maior probabilidade de se tornarem malignos e, por isso, indicação para ressecção, no presente estudo elas foram aplicadas a todos os doentes, porque, apesar dos grandes avanços alcançados a nível da imagiologia de cortes transversais, ainda hoje é muito difícil distinguir os quistos que apresentam relação com o ducto principal dos que têm relação com os ductos acessórios. Deste modo, o diagnóstico exato do subtipo de quisto é, muitas vezes, apenas conseguido após análise histológica da peça cirúrgica. Estas classificações foram relacionadas com o diagnóstico histológico, tendo-se obtido os seguintes resultados: a maioria dos doentes Sendai positivo tinham lesões malignas (37,3%) e a maioria dos Sendai negativo tinham lesões precursoras de malignidade (8,5%). Dos doentes Fukuoka “alto risco” e Fukuoka “características preocupantes”, a maioria apresentava também lesões malignas, com uma frequência de 6,8% e 25,4%, respectivamente. Nos doentes Fukuoka “alto risco” não foram observadas lesões benignas e nos Fukuoka “características preocupantes”, 18,6% apresentavam lesões benignas. Já os doentes Fukuoka negativos apresentavam mais lesões benignas (11,8%), apesar de a diferença para frequência de lesões malignas ser muito pequena (10,2%). Por fim, os doentes AGA positivos, apresentavam maioritariamente lesões malignas (13,6%) versus lesões benignas (5,1%). Os AGA negativos apresentavam uma distribuição bastante uniforme pelos três tipos de diagnóstico, com uma ligeira predominância das lesões malignas (28,8%). Contudo, em todas as relações feitas o $p>0.05$, ou seja, as relações não foram estatisticamente significativas. Assim, não podemos tirar conclusões acerca de qual dos *consensus/guidelines* fornece melhores indicações quanto à ressecção dos quistos pancreáticos com verdadeiro potencial maligno. Esta falta de significância deve-se sobretudo à reduzida amostra de doentes que foi estudada. Para além disso, muitos doentes começaram a ser seguidos antes de 2005/2006, altura em que os processos clínicos ainda não se encontravam informatizados. Por este motivo, uma grande quantidade de informação clínica, principalmente relacionada com os exames de imagem, foi perdida. De qualquer forma, mesmo sem significância estatística, é possível verificar que existem para todas as *guidelines* falsos

positivos (isto é doentes em que o conjunto de características imagiológicas faria acreditar num diagnóstico de malignidade ou lesão precursora de malignidade mas em que a peça cirúrgica revelou tratar-se de lesão benigna) mas também falsos negativos (que levanta ainda maiores problemas pois doentes que não encaixavam em nenhuma característica imagiológica preocupante, aos olhos das *guidelines* existentes tiveram diagnóstico histológico maligno ou lesão precursora de malignidade). Desta forma a avaliação clínica deve sempre ser individualizada utilizando sempre, para qualquer decisão (vigilância imagiológica VS resseção cirúrgica), reunião multidisciplinar com gastroenterologistas, cirurgiões e radiologistas como aliás existe no CHUP.

CONCLUSÃO

O cancro pancreático representa um grande peso na sociedade atual, tendo em conta a sua incidência, diagnóstico tardio e um tratamento pouco eficaz e associado a grande morbilidade. Os quistos pancreáticos são lesões que podem progredir para malignidade, dependendo das suas características. Assim, é muito importante o reconhecimento das lesões com possível potencial maligno e o seu tratamento atempado. O nosso estudo teve como objetivo comparar os *consensus/guidelines* existentes até ao momento relativamente às indicações para resseção destas lesões. Infelizmente, o número reduzido de doentes incluídos não possibilitou a obtenção de dados estatisticamente significativos quando se comparou a classificação dos doentes tendo em conta os *consensus/guidelines* e o seu diagnóstico histológico obtido após a cirurgia de resseção. Deste modo, seria interessante realizar um estudo prospetivo com um número de doentes substancialmente maior, possibilitando também um acesso mais fácil à informação clínica e aos exames imagiológicos. Por fim, é de realçar que, apesar da existência destes *consensus/guidelines*, a avaliação deve ser feita caso a caso, analisando o doente como um todo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Overbeek, KA Et al. (2016) Surveillance for Neoplasia in the Pancreas. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 30: 971-986.
2. Ngamruengphong S, Canto MI (2016) Screening for Pancreatic Cancer. *Surgical Clinics of North America* 96:1223-1233.
3. Chiaro M et al. (2013) European Experts Consensus Statement on Cystic Tumours of the Pancreas. *Digestive and Liver Disease* 45:703-711.
4. Scheiman J et al. (2015) American Gastroenterological Association Technical Review on the Diagnosis and Management of Asymptomatic Neoplastic Pancreatic Cysts. *Gastroenterology* 148:824 – 848.
5. Tanaka M et al. (2006) International Consensus Guidelines for Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Pancreatology* 6:17-32.
6. Tanaka M et al. (2012) International Consensus Guidelines 2012 for the Management of IPMN and MCN of the Pancreas. *Pancreatology* 12:183-197.
7. Kaimakliotis P et. al (2015) Sendai and Fukuoka Consensus Guidelines Identify Advanced Neoplasia in Patients with Suspected Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 12:1808-1815.
8. Khalid A, McGrath K (2016) Pancreatic cystic neoplasms: Clinical manifestations, diagnosis, and management. UpToDate. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/pancreatic-cystic-neoplasms-clinical-manifestations-diagnosis-and-management>. Acesso em: 15/04/2017.
9. Kim K S et al. (2016) Stereotactic body radiotherapy for the pancreas: a critical review for the medical oncologist. *Journal of Gastrointestinal Oncology* 7:479-486.
10. Salvia R et al. (2012) Pancreatic resections for cystic neoplasms: from the surgeon's presumption to the pathologist's reality. *Surgery* 152: 135-142

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao meu orientador, o professor doutor Fernando de Castro Poças e ao meu co-orientador, doutor Paulo Salgueiro, pela orientação e apoio dados. Ao professor Pedro Oliveira, cuja ajuda para a análise estatística foi imprescindível para a obtenção de todos os resultados que permitiram a realização deste trabalho. À Cristiana, por me ajudar com a análise estatística e a organizar e estruturar o meu trabalho. À minha família, namorado e amigas, por todo o apoio que me deram e por acreditarem nas minhas capacidades e não me deixarem duvidar de mim.